

N-ヒドロキシMDMAとMDMAの分析

榎本敬次*, 松本啓嗣*, 渡瀬順司*

Analysis of N-hydroxy-MDMA and MDMA

Keiji ENOMOTO*, Yoshitsugu MATSUMOTO* and Junji WATASE *

*Central Customs Laboratory, Ministry of Finance

6-3-5, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0882 Japan

N-hydroxy-MDMA was designated as a narcotic and put under control in January 2009. When analyzed by GC-MS, N-hydroxy-MDMA is detected as MDMA, therefore it is essential to establish a method of discriminating them for Customs laboratories.

In this study, with the aim of qualitatively analyzing N-hydroxy-MDMA and MDMA, we synthesized N-hydroxy-MDMA and qualitative analyses for identifying them were conducted by means of GC-MS, LC-MS and LC-MS/MS.

The results showed that it was possible to discriminate between N-hydroxy-MDMA and MDMA by determining them as TFA and TMS derivatives using GC/MS.

In addition, we also found that they could directly be identified separately by LC-MS and LC-MS/MS.

1. 緒 言

N-ヒドロキシMDMA (N-メチル-N-(1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパン-2-イル)ヒドロキシルアミン) は、MDMA (3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン) と同様に幻覚作用を有する化合物であり、違法ドラッグ (いわゆる脱法ドラッグ) として知られていたが、2009年1月に麻薬に指定され、規制されている。

N-ヒドロキシMDMAは、薬物の分析に広く利用されているガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) を使用し、一般的な薬物の分析条件により分析すると、MDMAとして検出されるため、正確な同定は困難である。そこで本研究では、N-ヒドロキシMDMA及びMDMAをTFA誘導体化、TMS誘導体化したものについて分析を行った。また、N-ヒドロキシMDMA及びMDMAをLC-MS及びLC-MS/MSによる分析を行ったので報告する。

2. 実 験

2. 1 試 料

2. 1. 1 合成用試薬

- ・3,4-メチレンジオキシフェニル-2-プロパノン (東京化成)
- ・N-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (東京化成)
- ・シアノ水素化ほう酸ナトリウム (東京化成)

・炭酸水素ナトリウム (和光純薬)

・メタノール (和光純薬)

・ジクロロメタン (和光純薬)

・希塩酸 (和光純薬)

・水酸化ナトリウム水溶液 (和光純薬)

2. 1. 2 誘導体化試薬

・トリフルオロ酢酸無水物 (東京化成)

・N,O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (和光純薬)

2. 2 分析装置及び測定条件

2. 2. 1 ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS)

装置 : GCMS-QP2010 (島津)

カラム : HP-5 30m×0.32mm I.D., 0.25µm (Agilent)

オープン温度 : 50°C (1min) → (10°C/min) → 300°C (6min)

気化室温度 : 300°C

イオン源温度 : 250°C

インターフェース温度 : 300°C

イオン化法 : 電子イオン化法 (EI)

2. 2. 2 液体クロマトグラフ質量分析法 (LC-MS, LC-MS/MS)

装置 : alliance 2695 (Waters)

カラム : Hydrosphere C18 2.0×150mm (YMC)

検出器 : Q-ToF Premier (Waters)

移動相 : (A) 40mM 酢酸-酢酸アンモニウム緩衝液

(B) メタノール

(A) : 70% (0分) → 70% (6分) → 50% (20分)

* 財務省関税中央分析所 〒277-0882 千葉県柏市柏の葉 6-3-5

イオン化法：電子スプレーイオン化 (ESI) ポジティブモード

Source 温度：80℃

Desolvation 温度：150℃

キャピラリー電圧：3 kV

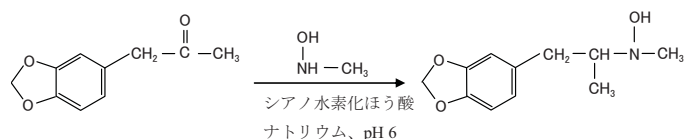
Collision energy：15eV (LC-MS) ,30eV (LC-MS/MS)

2. 3 実験

2. 3. 1 N-ヒドロキシMDMAの合成

N-ヒドロキシMDMAの合成を、次のとおり行った。(Scheme 1)

- ① N-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩とピペロニルメチルケトンを経メタノールに溶解する。
- ② 炭酸水素ナトリウムを沸騰したメタノールに溶解する。
- ③ ①を②に加える。
- ④ 水を加える。
- ⑤ シアノ水素化ほう酸ナトリウムを加え、pHが6程度になるよう希塩酸で調整する。室温で攪拌しながら1日放置する。
- ⑥ 水の中に移し、塩酸酸性とした後、ジクロロメタンで洗浄する。
- ⑦ 水酸化ナトリウムを加えてpHを9以上に調整した後、ジクロロメタンで抽出する。
- ⑧ 溶媒を留去し、N-ヒドロキシMDMAの遊離塩基を得る。



Scheme 1 Synthesis of N-hydroxy-MDMA

得られたN-ヒドロキシMDMAは、未精製のまま分析に用いた。

2. 3. 2 誘導体化

N-ヒドロキシMDMA及び標準品のMDMAの0.5mg/mlクロロホルム溶液を調製し、①TFA誘導体化については、上記溶液0.5mlにトリフルオロ酢酸無水物を10滴加え80℃で30分放置、②TMS誘導体化については、上記溶液1mlにN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドを3滴加え室温で30分放置し、誘導体化した。

2. 3. 3 HPLCによる分析条件の検討

4種類のカラム(SunFire C18 2.1×150mm、CAPCELLPAK CR 20:1 2.0×150mm、CAPCELLPAK MG II 4.6×150mm、Hydrosphere C18 2.0×150mm)について、それぞれメタノール-水-酢酸-酢酸アンモニウム系溶離液、メタノール-水-酢酸アンモニウム系溶離液、アセトニトリル-水-酢酸-酢酸アンモニウム系溶離液及びアセトニトリル-水-酢酸アンモニウム系溶離液を用い、ZORBAX Extend-C18 4.6×150mmについては、エタノール-水-ピロリジン系溶離液を用いて、N-ヒドロキシMDMA及び標準品のMDMAの保持時間、ピーク形状を調べた。

3. 結果及び考察

3. 1 誘導体化物質のGC-MSによる分析

3. 1. 1 TFA誘導体化

標準品のMDMA塩酸塩、標準品のMDMA塩酸塩のTFA誘導体化物質及びN-ヒドロキシMDMAのTFA誘導体化物質のマススペクトルをFig.1に示す。

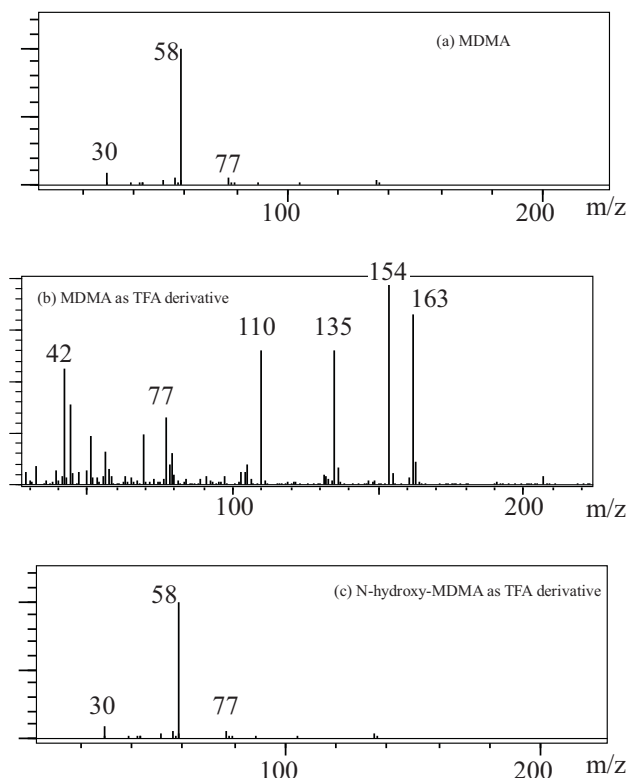


Fig.1 EI-MS spectra
(a) MDMA, (b) MDMA as TFA derivative and (c) N-hydroxy-MDMA as TFA derivative

標準品のMDMA塩酸塩のTFA誘導体化物質は、保持時間が7.1分から8.5分に変化し、TFA誘導体化されたマススペクトルを示したが、N-ヒドロキシMDMAは誘導体化されず、標準品のMDMA塩酸塩と同じマススペクトルを示し、保持時間も変化しなかった。

3. 1. 2 TMS誘導体化

標準品のMDMA塩酸塩のTMS誘導体化物質及びN-ヒドロキシMDMAのTMS誘導体化物質のマススペクトルをFig.2に示す。

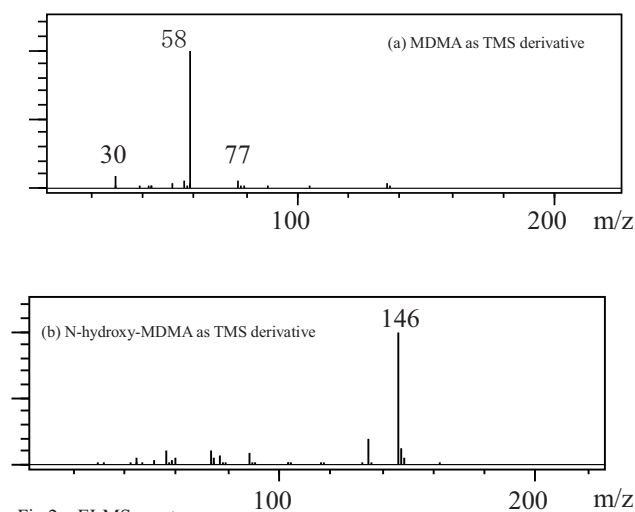


Fig.2 EI-MS spectra

(a) MDMA as TMS derivative and (b) N-hydroxy-MDMA as TMS derivative

N-ヒドロキシ MDMA の TMS 誘導体物質は、保持時間が 7.1 分から 8.7 分に変化し、TMS 誘導体化されたマススペクトルを示したが、標準品の MDMA 塩酸塩は誘導体化されず、標準品の MDMA 塩酸塩と同じマススペクトルを示し、保持時間も変化しなかった。したがって、GC-MS を使用し MDMA として検出される未知試料を、TFA 誘導体化及び TMS 誘導体化することにより、MDMA であるか N-ヒドロキシ MDMA かを定性することが可能である。

3. 2 HPLC の分析条件

カラムは、どのカラムを使用しても N-ヒドロキシ MDMA 及び標準品の MDMA の保持時間は離れており、N-ヒドロキシ MDMA と MDMA の混合物であっても分離可能であった。ZORBAX Extend-C18 4.6×150mm を使用した場合、最も保持時間が離れていたが、MS 分析の際のイオン化がうまくいかなかったため、次に保持時間の離れていた Hydrosphere C18 2.0×150mm を使用した。溶離液は、メタノール-水-酢酸-酢酸アンモニウム系の場合が最もピーク形状が良かった。溶離液の混合割合は、分析時間等を考慮し、0 分から MDMA の保持時間まではメタノール：水-酢酸-酢酸アンモニウム=30:70 とし、MDMA の保持時間後はグラジエント溶離を行った。

3. 3 LC-MS/MS による分析

合成物には副生成物として MDMA が含まれると考えられるので、LC による分離を行った。その結果を Fig.3 に示す。

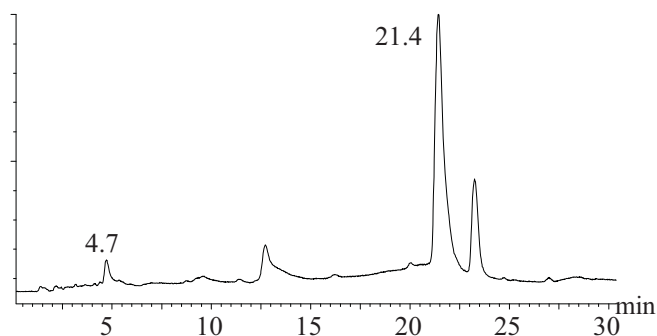


Fig.3 High performance liquid chromatogram of synthesized N-hydroxy-MDMA

保持時間 4.7 分のピークと保持時間 21.4 分のピークのマススペクトルは、4.7 分のピークからは MDMA のプロトン付加体と考えられる質量電荷比 194 のイオンピークが確認され、21.4 分のピークからは N-ヒドロキシ MDMA のプロトン付加体と考えられる質量電荷比 210 のイオンピークが確認された。Fig.4 に示す。さらに、質量電荷比 194、210 のイオンをターゲットイオンとしたマスマススペクトルを Fig.5 に示す。

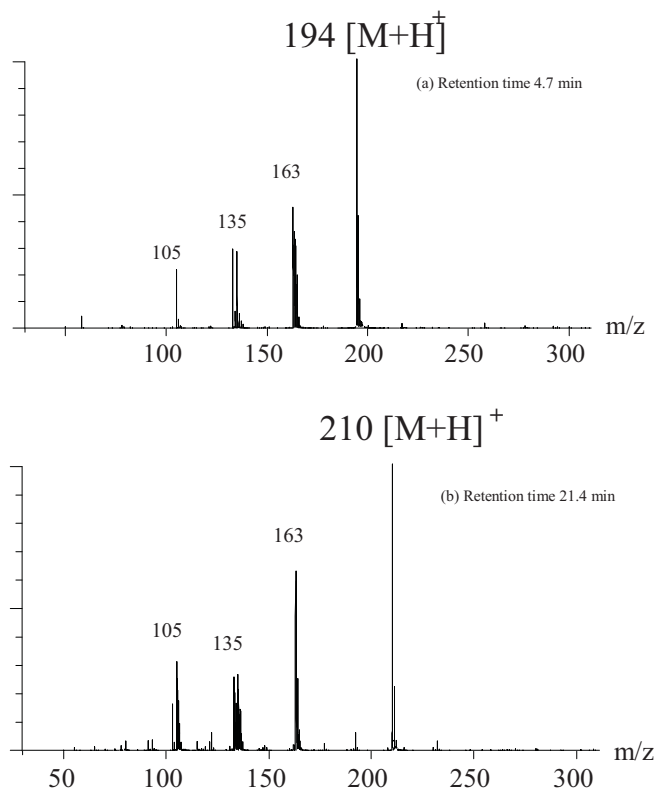


Fig.4 ESI-MS spectra

(a) retention time 4.7 min and (b) retention time 21.4 min

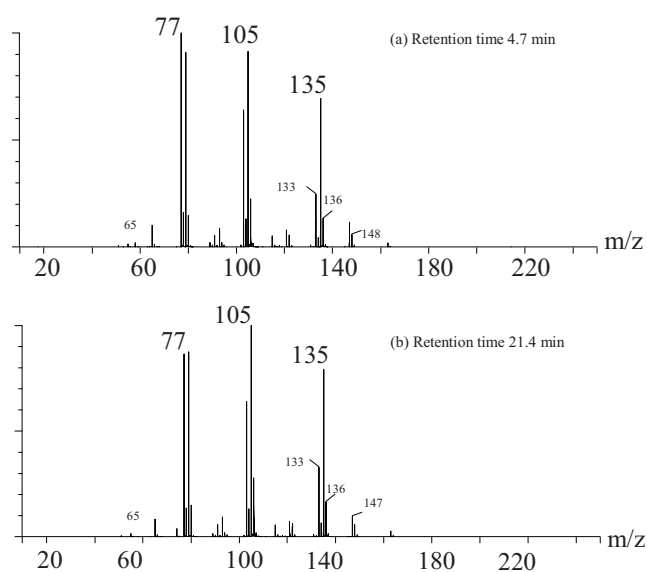


Fig.5 ESI-MS/MS spectra

(a) Retention time 4.7 min and (b) Retention time 21.4 min

両方のマスマススペクトルから、MDMA 及び N-ヒドロキシMDMA 特有（3,4-メチレンジオキシフェニル基に特有）のフラグメントイオンが確認された。したがって、マスマススペクトルから分子量、マスマススペクトルから分子構造が確認できるため、両スペクトルを併用することにより、MDMA 及び N-ヒドロキシMDMA を定性できることが分かった。

4. 要 約

N-ヒドロキシMDMA を合成し、MDMA とともに誘導体化物質のGC-MS 分析を行った。また、N-ヒドロキシMDMA 及びMDMA をLC-MS 及びLC-MS/MS 分析を行った。

その結果、誘導体化物質のGC-MS 分析では、GC-MS を使用しMDMA として検出される未知試料であっても、TFA 誘導体化及びTMS 誘導体化を行えば、N-ヒドロキシMDMA かMDMA であるかを定性することができた。

また、N-ヒドロキシMDMA とMDMA のHPLC による分離は良好であり、LC-MS 分析では化合物の分子量、LC-MS/MS 分析では化合物の分子構造が分かるので、両者を用いれば、N-ヒドロキシMDMA 及びMDMA を定性することができた。